Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Direktor: Professor Dr. A. Gigon)

Über den Einfluß einiger Salze des Kaliums und Magnesiums auf den Zucker- und Phosphatspiegel des Blutes

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Fritz Dreyfuss

aus Fürth i. B. (Deutschland)

1934

Buchdruckerei Lauer & Brehm, Nürnberg-N, Friedrichstraße 20

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Professor Dr. A. Gigon.

Tag der Promotion: 9. November 1934.

Meinen lieben Eltern!

EINLEITUNG.

Ueber den Einfluß verschiedener Kohlehydrate, Eiweißkörper, Fette und mannigfacher Pharmaka auf den Kohlehydratstoffwechsel sind zahlreiche Untersuchungen ausgeführt worden, ein großer Teil davon im Hinblick auf praktische Fragen, vor allem um die Beeinflussung des Diabetes durch die Bestandteile der Nahrung und durch Heilmittel zu studieren. Demgegenüber hat die Prüfung des Einflusses von Mineralien auf den Kohlehydratstoffwechsel keine so große Rolle gespielt, ist doch der Einfluß der Salze nicht von so augenfälliger Bedeutung für die Kohlehydratumsetzungen und ferner ihre gewöhnlich in der Nahrung zugeführte Menge nicht so groß, daß man Veranlassung hätte ihnen besondere diesbezügliche Wirkungen zuzuschreiben. Auch sind die praktischen Beobachtungen darüber nur gering, die bekannteste wohl die alte Erfahrung über den günstigen Einfluß der vor der Insulinaera reichlich geübten Natriumbicarbonat-Darreichung bei der diabetischen Acidose bezw. im Coma. Da sich jedoch einerseits bei Veränderungen im Kohlehydrathaushalt (Diabetes, Glukose-, Insulinzufuhr u. s. w.) deutliche Veränderungen des Mineralbestands nachweisen lassen, dieses Gebiet der intermediären Stoffwechselbeziehungen also mindestens theoretisches Interesse beansprucht, da es andererseits praktisch bedeutsam ist, die Mineralsalze auf ihren für den Diabetiker schädlichen oder gar nützlichen Einfluß zu prüfen, hat eine Zahl von Untersuchern die Frage der Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch die Zufuhr von Salzen bearbeitet.

Als Indikator der Einwirkung der Salze wurde zumeist die Bestimmung des Blutzuckers gewählt. Zwar ist die Bedeutung dieser Größe als des Hauptwerts des Kohlehydratstoffwechsels vor allem durch die Arbeiten Gigons wesentlich erschüttert worden, konnten doch Gigon u. a. nachweisen, daß die Blutzuckerveränderung bei Einwirkung auf den Kohlehydrathaushalt, z. B. Glukosezufuhr, nur einen Teilvorgang sehr vielfältiger Beeinflussungen des Blutes und der Organe darstellt — es sei nur an die Veränderungen des pH, des Gesamt-C des Blutes, der Blutphosphate, des Blutgesamt-N erinnert. Jedoch hat auch heute noch der Blutzuckerwert eine bestimmte zentrale Stellung, die er vor allem seiner leichten Bestimmbarkeit und seiner guten Brauchbarkeit zu klinischer Beurteilung verdankt.

Thannhauser erwähnt in seinem „Lehrbuch des Stoffwechsels“ nur kurz bei der Besprechung einer großen Zahl von

Blutzuckeranstieg erzeugenden Substanzen die Salzhyperglykaemie nach Infusion der verschiedensten hypertonischen Salzlösungen. Im „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie" fassen Isaac und Siegel die derzeitigen Kenntnisse über die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Salze zusammen in einem kurzen Abschnitt über „Hyperglykaemie nach Infusion hypertonischer Salzlösungen" („Durchspülungshyperglykaemie").

Denn in der unphysiologischen, aber sicher zur Wirkung bringenden Form der intravenösen Injektion sind die Wirkungen der Salze fast ausschließlich studiert worden. Nach kurzer Erwähnung der längst bekannten Salzglykosurie nach intravenösen Injektionen verschiedener Salze ist die Hyperglykaemie nach Injektion von Natrium und von Calcium angeführt. Zur sicheren Erzielung von Hyperglykaemie sei eine Salzkonzentration von mindestens 3% erforderlich (was u. E. auf die ganz unspezifische Natur dieser Hyperglykaemie hinweist. Von spezifisch den Blutzucker erhöhenden Substanzen muß doch wohl gefordert werden, daß sie in kleinen Dosen und nicht nur bei intravenöser Applikation, sondern auch bei peroraler oder subcutaner Gabe, unabhängig von der Konzentration, wirksam sind.) „Das Verhalten des Blutzuckers nach gleichzeitiger Injektion verschiedener Salze wurde von Underhill und Kleiner studiert. Die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Einzelne Salze (Phosphate, Elias; Natriumbicarbonat, Underhill) verursachen unter gewissen Versuchsbedingungen Hypoglykaemie. Die Salzhyperglykaemie bleibt nach Splanchnicusdurchschneidung aus (Wilenko). Das beweist ihre Wirkung auf die Sympathicuszentren selbst (Reizung der Zentren durch Hypertonie der Lösung)." Wahrscheinlich ist die Hyperglykaemie auch Folge einer peripheren Wirkung, besonders auf die Leber.

Ein Zusammenhang zwischen der Entquellung dieses Organs, der dadurch bedingten räumlichen Annäherung von diastatischem Ferment und Glykogen und dem Blutzuckeranstieg wird von Lesser vermutet. In einer größeren Arbeit hat sich Sterkin mit dem Einfluß der $Ca^{\cdot\cdot}$- und $K^{\cdot}$-Jonen auf den Blutzuckerspiegel beschäftigt und zwar unter dem Gesichtspunkt, daß sich diese beiden Jonen als Antagonisten in ihrer Wirkung auf das autonome Nervensystem gegenüberstehen. Er hoffte, vielleicht in dem $K^{\cdot}$ ein Jon zu finden, dessen Effekt entsprechend seiner Beziehung zum Vagus dessen Rolle für die Blutzuckerregulation klarstellen könnte. Dann schien auch zu erwarten, daß dem $Ca^{\cdot\cdot}$ Wirkungen im Sinne des Sympathicus, also blutzuckersteigernde

zukämen. Unter seinen Literaturangaben findet sich die Mitteilung von Hochfeld, der dem $K^{\cdot}$ und $Ca^{\cdot\cdot}$ einen in den Fehlergrenzen liegenden Einfluß auf den Blutzucker zuschreibt und zu dem Schluß kommt, daß $Ca^{\cdot\cdot}$ die Konzentration des Blutzuckers im Mittel um 10% erhöht, das $K^{\cdot}$ dagegen um 10% vermindert. S. Zondek und Benatt beobachteten im Blut der Vv.hepaticae nach Einführung von $Ca^{\cdot\cdot}$- und $K^{\cdot}$-Salzen in den Leberkreislauf einen Anstieg nach $Ca^{\cdot\cdot}$ und einen Abfall nach $K^{\cdot}$. Baráth erhielt unter 15 Versuchen an Menschen mit $CaCl_2$ (i. v.) in drei Fällen geringste Steigerung, in drei Fällen geringste Senkung, in neun Fällen Schwankungen innerhalb der Norm. Schenk fand bei Einfuhr großer Dosen von $Ca^{\cdot\cdot}$ (bis zu 5 g) in der Regel Senkung. Sterkin arbeitete mit intravenösen Injektionen von KCl und $CaCl_2$ bei Hunden und Kaninchen und kam zu dem Schlusse, daß „sowohl $Ca^{\cdot\cdot}$ als auch $K^{\cdot}$ bei Einführung verschieden großer Dosen auf den Zuckerspiegel des Blutes keine spezifische Wirkung hervorruft. Für Ca wie für K ist eine Abhängigkeit von der Größe der Dosis nicht festgestellt worden. Ca erzeugt ebenso wie K mitunter eine leichte Hyperglykaemie, in manchen Fällen auch eine leichte Hypoglykaemie, ruft in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle jedoch keinen irgendwie erkennbaren Effekt hervor.“ Besonderes Interesse beansprucht die Feststellung von Elias und Weiß, daß Injektionen von NaH_2PO_4 und Na_2HPO_4 die diabetische und alimentäre Hyperglykaemie zu senken vermögen, aber auf den normalen Blutzucker ohne Einfluß sind.

Auch aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel sind einige Arbeiten hervorgegangen, die sich mit dem Thema der Salzglykaemien beschäftigen. Wantoch konnte die Säure- sowie die durch NH_4Cl auftretende Hyperglykaemie bestätigen, Kopeliovitsch beschäftigte sich mit dem Einfluß verschiedener Salze auf den Blutzucker und stellte u. a. folgendes fest: Na_2CO_3 erzeugt beim Kaninchen eine Hypoglykaemie, Na_2HPO_4 eine Hyperglykaemie, K_2CO_3 und KCl eine leichte Hyperglykaemie. Zuletzt hat sich Binder in seiner Dissertation 1934 mit der Blutzuckerwirkung von Salzen beschäftigt. Beim KCl sah er keine Wirkung, beim Na_2HPO_4 konnte er eine geringe steigernde Wirkung bestätigen, das NaH_2PO_4 rief ebenfalls eine geringe Steigerung hervor. Mäßige Steigerung erreichte er durch K_2HPO_4 und konstant eine beträchtliche Erhöhung durch KH_2PO_4. Wie aus dem Vorstehenden hervorgeht und sich leicht noch an weiteren

Beispielen darstellen ließe, sind die Angaben über die Blutzuckerbeeinflussung durch anorganische Salze sehr uneinheitlich und sogar demselben Bearbeiter ergaben sich im Verlauf einer Versuchsreihe verschiedene Resultate (Sterkin, S. Zondek, Baráth). Dies gab die Veranlassung, einen kleinen experimentellen Beitrag zu dieser Frage zu liefern.

Bei der Ausführung der Versuche wurde häufig noch eine andere Bestimmung herangezogen, nämlich die der anorganischen Phosphate des Blutes, teils um die Resorption der verabreichten Phosphate zu kontrollieren, teils weil zwischen diesen und dem Blutzuckerspiegel mannigfache Beziehungen bestehen. Diese Beziehungen sind unter einer großen Reihe von Forschern auch von Barrenscheen, Doleschall und Popper für die Glukose, Fruktose, Galaktose, das Insulin und den Diabetes in einer größeren Reihe von Untersuchungen geklärt worden. Diese bezeichnen die Phosphorsäure „gewissermaßen als Kreuzungspunkt im Zentrum des intermediären Kohlehydratstoffwechsels", da die Annahme heute wohl allgemeine Geltung habe, daß sowohl der Aufbau als auch der Abbau der Kohlehydrate im Organismus den Weg über die Phosphorylierung gehen müsse. Da nach den Versuchen dieser Autoren besonders bei der Assimilation des Zuckers dem Phosphatgehalt des Blutes ein charakteristisches Verhalten zukommt, konnte man hoffen auch in den Mechanismus der Salzglykaemien auf diese Weise Einblick zu gewinnen. Die folgenden Versuche beschäftigten sich zuerst mit der Nachprüfung der einschlägigen Angaben über das alkalische und saure Kaliumphosphat (Binder), sodann mit der Einwirkung einiger Salze des Magnesiums (MgO, $MgCl_2 + 6H_2O$, $MgSO_4$) auf den Zucker- und Phosphatspiegel des Blutes.

METHODIK.

Die Versuche wurden an gesunden Kaninchen ausgeführt, die mit gemischtem Futter (Hafer, Rüben, Grünfutter) ernährt waren. Das Versuchstier blieb vom Vorabend des Versuchstags bis zum Abschluß des Experiments nüchtern. Vor und mehrmals nach Einführung der Salze wurden der Blutzucker und häufig auch die anorganischen Phosphate des Blutes bestimmt. Die Salze wurden mit der Magensonde in einer größeren Menge Wasser oder durch subcutane Injektion gegeben, das Blut aus den Ohrvenen entnommen.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach Hagedorn und Jensen, die Blutmenge wurde durch Aufsaugen auf Papierchen

und Wägung mit der Torsionswage abgemessen. Auf das sorgfältigste, mehrmalige Auskochen der fabrikfertigen Papierchen ist übrigens großer Wert zu legen, da sonst die von den Zuckerwerten der Blutproben abzuziehenden Blindwerte der Reagenzien starke Schwankungen zeigen. Die Bestimmungen wurden doppelt ausgeführt, ebenso die der Blindwerte. Die Bestimmung der anorganischen Phosphate erfolgte nach Fiske und Subbarow.

Das Prinzip dieser Methode, die sehr einfach zu handhaben ist und wie Doppelbestimmungen ergaben, auch bei der geringen Blutmenge von 1 ccm sehr genau arbeitet, ist folgendes: reduzierende Substanzen, wie Aminonaphtholsulfosäure, reduzieren Molybdänsäure nicht, wohl aber Phosphormolybdänsäure. Die dabei entstehende blaue Färbung ist dem Phosphorgehalt proportional; kann also zu seiner kolorimetrischen Bestimmung benützt werden. Es wurde so vorgegangen: das Blut wurde durch eine sehr geringe Menge auf P-Freiheit geprüften Lithiumoxalats an der Gerinnung verhindert, sogleich 1 ccm davon in 4 ccm 10%ige Trichloressigsäure pipettiert und nach starkem Umschütteln durch ein mineralfreies Filter filtriert. 2½ ccm des Filtrats wurden sogleich mit n/10 HCl auf 5 ccm aufgefüllt, mit 1 ccm 2,5%igem NH_4MoO_4 und ½ ccm Eikonogenreagens (nach Folin) versetzt und nach Umschütteln innerhalb 5—10 Minuten am Pulfrich'schen Stufenphotometer gegen Wasser photometriert. Der Gehalt an Phosphat wurde durch Vergleich mit einer ebenso behandelten Standardlösung von 2,55 mg% Phosphatgehalt ermittelt. Die Verarbeitung des Blutes mußte sofort erfolgen, da, wie bekannt, in vitro der Gehalt an anorganischem Phosphat rasch zunimmt. Es wird nämlich, wie Rona und Iwasaki bewiesen haben, aus nicht kolloidalen, organischen Phosphorverbindungen anorganischer, molybdänfällbarer Phosphor abgespalten. Rona und Iwasaki haben nach Schenck enteiweißt und dabei festgestellt, daß diese organischen Phosphorverbindungen bei der Enteiweißung nicht fällbar, also wohl im Filtrat noch der Phosphatase zugänglich sind; Barrenscheen und Mitarbeiter in ihrer ebenfalls 1926 erschienenen oben erwähnten Arbeit haben ebenfalls nach Schenck, meist aber mit 20%iger Trichloressigsäure enteiweißt. Dabei konnten sie „eine nachträgliche Abspaltung von Phosphorsäure im Filtrat bei keiner der Enteiweißungsmethoden feststellen." Im Gegensatz dazu fand ich in dem enteiweißten Filtrat regelmäßig eine erhebliche Abspaltung von anorganischem Phosphat: Blutprobe von Kan. 10 sofort verarbeitet ergibt einen

Phosphatgehalt von 3,24 mg% Ein zweites Trichloressigsäurefiltrat, ebenfalls sogleich filtriert, wird nach 18 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur verarbeitet und zeigt einen Phosphatgehalt von 4,69 mg% (Steigerung 45%!). Blut von Kan. 26 sogleich verarbeitet 6,22 mg%, Trichloressigsäurefiltrat, ebenfalls sofort nach Entnahme filtriert, zeigt nach 18 Stunden bei Zimmertemperatur 7,59 mg% (Steigerung 22%).

Die Normalwerte des Nüchternblutzuckers der Kaninchen schwankten zwischen 81—107 mg%, die Werte für die anorganischen Phosphate zwischen 3,88—6,95 mg%, ohne daß sich darin besondere Gesetzmäßigkeiten (Konstanz beim selben Tier oder dergl.) nachweisen ließen. Deutlich war nur das Absinken der Phosphate im Hungerzustand, das mit großer Regelmäßigkeit beobachtet werden konnte, z. B. Kan. 30: $9.^{15}$ 7,05 mg%, $12.^{15}$ 6,32 mg%, $15.^{15}$ 6,21 mg%.

VERSUCHE.

Dikaliumphosphat (K_2HPO_4).

Das basische Kaliumphosphat, per os gegeben, bewirkt, wie schon Binder gefunden hat, in allen Versuchen eine Erhöhung des Blutzuckers, die der Höhe der Dosis, bezogen auf das Körpergewicht, einigermaßen proportional ist. Der Phosphatspiegel zeigt den zu erwartenden Anstieg.

1. Versuch 24. V. Kan. 25 Gewicht 2200 g

Zeit:	Blutzucker		Dosis
9.00	89,5 mg%		
10.45			1 g K_2HPO_4 in 20 ccm H_2O per os
11.15	88,0		
12.45	110,5		
16.00	81,0		

2. Versuch 12. VII. Kan. 31 Gew. 2680 g

Zeit:	Blutzucker	Phosphat	Dosis
8.50	90,0 mg%	5,64 mg%	
8.55			2 g K_2HPO_4 in 40 ccm H_2O per os
9.55	96,5	7,34	
11.10	106,5		
11.55	116,0	7,24	
14.00	96,5	6,75	
15.30	86,0	5,70	

3. Versuch 31. V. Kan. 25 Gew. 2280 g

Zeit	Blutzucker	Dosis etc.
8.30	89,0 mg %	
9.00		3 g K_2HPO_4 in 40 ccm H_2O per os
9.30	114,0	
10.45	131,0	
12.00	107,0	
14.45	113,0	
15.00		Entnahme von ca. 10 ccm Blut
15.45	117,0	

Diese letzte Dosis von 3 g K_2HPO_4 erwies sich als gefährlich, denn das Tier war bei der Entnahme um 14.45 sehr unruhig, beruhigte sich dann allerdings nach einigen Minuten. Bei dem Aderlaß um 15.05, der vorgenommen wurde um eine eventuelle blutzuckersteigernde Wirkung dieser Maßnahme festzustellen, war es wieder erregt, lag dann eine Weile schlaff da, zeigte jedoch nach etwa 5 Min. keine besonderen Erscheinungen mehr. Im Aderlaßblut fand sich noch $6^3/_4$ Stunden nach der Darreichung des Salzes eine Phosphatmenge von 7,65 mg %.

Monokaliumphosphat (KH_2PO_4).

Mit diesem Salz wurde eine größere Zahl von Versuchen ausgeführt, da sich merkwürdigerweise die von Binder festgestellte Hyperglykaemie nicht immer bestätigen ließ. Das Salz wurde in verschiedenen Dosen gegeben. Manchmal ergaben sich Kurven von folgendem Typ:

4. Versuch 25. V. Kan. 23 Gew. 2800 g

Zeit:	Blutzucker	Phosphat	Dosis
8.15	88,5 mg %	5,55 mg %	
10.00	86,0		
10.10			1,5 g KH_2PO_4 in 30 ccm H_2O per os
10.40	79,5	5,80	
11.20	83,0	8,40	
12.30	95,5	6,84	
15.00	100,0		

Andere Kurven zeigten einen kleinen Anstieg ungefähr eine Stunde nach der Salzfütterung:

5. Versuch 29. VI. Kan. 10 Gew. 3740 g

Zeit:	Blutzucker	Dosis
11.45	85,0 mg %	
12.15		1 g KH_2PO_4 in 40 ccm H_2O per os
13.15	102,0	
15.15	103,0	
17.15	94,0	

Da nicht ersichtlich war, warum sich weder in der von Binder gewählten noch in variierter Dosierung seine Befunde nachahmen ließen, wurde versucht die Tiere durch einseitig alkalotische und acidotische Kostrichtung in eine Stoffwechsellage zu versetzen, auf deren Grundlage dann nach Salzfütterung eindeutige Ergebnisse erzielt werden könnten. Ein Tier erhielt 7 Tage ausschließlich Rüben mit Wasser, das andere trockenen Hafer. Dann wurde der Versuch mit KH_2PO_4 ausgeführt.

		Gew.	Blutzucker	Phosphat
Am 29. VI. hatte	Kan. 20	2840 g	97,0 mg %	5,28 mg %
„ „ „	Kan. 29	2490 g	103,0	5,72
	Kan. 20 Rüben und Wasser, Kan. 29 Hafer.			
Am 2. VII. hatte	Kan. 20	2790 g	83,0	5,11
„ „ „	Kan. 29	2300 g	90,0	6,62
Am 5. VII. hatte	Kan. 20	2690 g	97,0	5,18
„ „ „	Kan. 29	2150 g	102,0	6,00

Das Hafertier Kan. 29 hatte also an Gewicht abgenommen, es hatte wenig Freßlust, war müde. Der Blutzucker hatte auf die acidotische Kost nicht reagiert, die Phosphate waren vielleicht durch den außerordentlichen Phosphatreichtum des Hafers etwas angestiegen. Das mit Rüben gefütterte Tier zeigte außer relativ geringer Gewichtsabnahme keinerlei Reaktion. Nun erhielten die Tiere gewichtsentsprechende Mengen von KH_2PO_4:

6. Versuch 5. VII. Kan. 20 Gew. 2690 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
10.00	97,0 mg %	5,18 mg %	
10.15			1,25 g KH_2PO_4 in 40 ccm H_2O per os
11.20	94,0		
12.30	95,0	6,39	
14.20	86,5		
16.20		5,55	
17.50	81,0		

7. Versuch 5. VII. Kan. 29 Gew. 2150 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
9.45	102,0 mg %	6,00 mg %	
10.10			1 g KH_2PO_4 in 40 ccm H_2O per os
11.15	85,5		
12.15	85,0	8,12	
14.15	81,0		
17.45	90,0	6,25	

Am 6. VII. wurde dann die Kost der beiden Tiere nach einem Tag normalen Futters vertauscht, bis zum 11. VII. erhielt Kan. 20 Hafer, Kan. 29 Rüben und Wasser. Die Phosphatsteigerung trat bei Kan. 20 nicht ein und der Blutzucker reagierte bei beiden Tieren ebenfalls nicht, Kan. 20 nahm etwas ab, Kan. 29 etwas zu. Es wurden wieder gewichtsentsprechende Mengen des Salzes gegeben.

8. Versuch 11. VII. Kan. 20 Gew. 2480 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
9.45	82,5 mg %	4,32 mg %	
10.55			1,62 g KH_2PO_4 in 40 cc H_2O per os
11.55	93,25		
13.55	95,0		
15.55	74,0		

9. Versuch 11. VII. Kan. 29 Gew. 2310 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
9.50	100,0 mg %	4,20 mg %	
10.50			1,5 g KH_2PO_4 in 40 ccm H_2O per os
11.50	100,0		
13.50	96,0		
15.50	94,0		

Es ist also nicht gelungen durch einseitige Ernährung die Unstimmigkeiten zwischen den Resultaten der KH_2PO_4-Fütterungen aufzuklären, denn in keinem dieser Versuche ließ sich eine nennenswerte Steigerung des Blutzuckers erzielen.

Magnesiumoxyd (MgO).

Einige Versuche wurden mit Magnesia usta angestellt.

10. Versuch 7. VII. Kan. 31 Gew. 2580 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
8.45	97,0 mg %	4,96 mg %	
8.50			1 g MgO in 40 ccm H_2O per os
9.50	82,0		
11.50	86,0	4,93	
12.50	73,0	4,79	

11. Versuch 2. VII. Kan. 10 Gew. 3740 g

Zeit	Blutzucker		Dosis
10.40	81,0		
10.45			2 g MgO in 40 ccm H_2O per os
11.45	87,0		
13.45	80,0		
15.45	85,5		

Es zeigte sich, wie bei der geringen Resorption zu erwarten war, weder eine Wirkung auf den Blutzucker-, noch auf den Phosphatspiegel.

Magnesiumchlorid ($MgCl_2 \cdot 6\ H_2O$).

Mit Magnesiumchlorid in verschiedenen Dosen ließ sich regelmäßig eine mäßige Steigerung des Blutzuckers erreichen. Die Phosphate blieben unbeeinflußt, sie sanken ab wie immer im Nüchternzustand.

12. Versuch 12. VI. Kan. 30 Gew. 2270 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
9.10	89,25 mg %	7,26 mg %	
9.30			1,5 g $MgCl_2$ in 40 ccm H_2O per os
10.30	102,0	7,44	
12.30	122,0	5,36	
14.45	89,0	5,74	

13. Versuch 10. VII. Kan. 10 Gew. 3690 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
14.00	87,5 mg %	3,88 mg %	
14.05			3,0 g $MgCl_2$ in 40 ccm H_2O per os
15.05	111,0		
16.05		3,24	
17.05	113,0		
19.05	97,0	3,10	

Auch im Injektionsversuch ließ sich diese Wirkung des $MgCl_2$ nachweisen.

14. Versuch 27. VII. Kan. 10 Gew. 3590 g

Zeit	Blutzucker	Dosis
15.10	82,0 mg %	
15.15		10 ccm 5%-$MgCl_2$-Lösung = 0,5 g $MgCl_2$ subcutan
15.45	109,0	
16.15	122,0	
17.15	99,0	
18.15	88,5	
19.15	89,0	

Im Selbstversuch ergab sich keine Blutzuckerwirkung des peroral genommen $MgCl_2$.

15. Versuch 19. VII. F. D.

Zeit	Blutzucker	Dosis
9.00	80,0 mg %	
9.00		10 g $MgCl_2$ in 200 ccm H_2O per os
10.00	86,0	
12.00	84,5	
14.00	84,5	

Magnesiumsulfat ($MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$).

Die Untersuchung dieses Salzes schien, da es ja häufig therapeutisch verwendet wird, von besonderem Interesse. Seine Wirkung wurde zuerst nach peroraler Darreichung untersucht.

16. Versuch 18. VI. Kan. 30 Gew. 2290 g

Zeit	Blutzucker	Phosphat	Dosis
9.00	96,5 mg %	6,91 mg %	
9.10			2 g $MgSO_4$ in 40 ccm H_2O per os
10.15	103,5		
12.10	105,0	6,68	
14.15	102,0	5,94	

17. Versuch 21. VI. Kan. 25 Gew. 2360 g

Zeit	Blutzucker	Dosis
8.45	107,0 mg %	
9.00		2 g $MgSO_4$ in 40 ccm H_2O per os
10.00	108,0	
11.00	98,0	
12.00	102,5	
14.10	102,5	

Um aber die Blutzuckerwirkung des Bittersalzes wirklich beurteilen zu können mußte es parenteral gegeben werden, da ja seine Resorption vom Darm aus sehr gering ist. Anfänglich wurden geringe Dosen 5%iger Lösung (0,05—0,15 g $MgSO_4$) kleinen Tieren von rund 1500 g subcutan gegeben und dabei keine Wirkung erzielt.

18. Versuch 25. VI. Kan. 37 Gew. 1490 g

Zeit	Blutzucker	Dosis
9.10	91,5 mg %	
9.15		3 ccm 5%-$MgSO_4$-Lösung =
9.45	84,5	0,15 g $MgSO_4$ = 0,1 g/kg
10.15	86,5	
11.15	84,0	
14.15	80,0	

Es fiel auf, daß sich sogar mit kleineren Dosen von 10—20%igen $MgSO_4$-Lösungen schon Blutzuckersteigerungen erzeugen ließen, die mit derselben Menge $MgSO_4$ in 5%iger Lösung nicht erzielt wurden. So genügte zur Erzeugung einer geringen Steigerung einmal schon 0,04 g/kg in 10%iger Lösung, während ein anderes Mal 0,17 g/kg in 5%iger Lösung ohne Wirkung blieb. In größeren Dosen als etwa 0,25 g/kg wurde sowohl in 5%iger wie in 20%iger Lösung Blutzuckersteigerung beobachtet.

19. Versuch 24. VII. Kan. 20 Gew. 2530 g

Zeit	Blutzucker	Dosis
14.45	89,0 mg %	
14.55		7,5 ccm 20%-$MgSO_4$-Lösung
15.25	110,0	= 1,5 g $MgSO_4$ = 0,6 g/kg subcutan
15.55	132,0	
16.55	111,0	
17.55	120,0	
18.55	92,5	

Bekanntlich wird das Magnesiumsulfat (oder -chlorid) in hochprozentigen Lösungen zur Bekämpfung tetanischer Krämpfe benützt. In der Dosierung des Versuchs 19 zeigte sich bei dem Tier noch keinerlei narkotische Magnesiumwirkung. In dem folgenden Versuch kam eine tiefe Narkose zustande. Es wurde, um das Tier nicht in Lebensgefahr zu bringen, 45 Min. nach der $MgSO_4$-Injektion die antagonistische Wirkung des Calciums benützt in Form der intravenösen Injektion von 3 ccm 20%-Calciumgluconat (Sandoz). Dieses Salz beeinflußt, wie Versuche zeigten, den Blutzucker nicht.

20. Versuch 18. VII. Kan. 31 Gew. 2760 g

Zeit	Blutzucker	Dosis etc.
9.15	86,0 mg %	
9.30		10 ccm 20%-$MgSO_4$-Lösung = 2,0 g $MgSO_4$ = 0,72 g/kg subcutan.
9.40		Das Tier legt sich zur Seite, atmet rasch, beginnende Narkose.
10.00	111,0	volle Narkose.
10.15		Injektion von 3 ccm „Calcium-Sandoz“ in die Ohrvene. 45 Sek. später setzt sich das Tier auf.
10.20		Wiederbeginnende Narkose.
10.30	194,5	Der Körper und die Ohren des Tieres sind kühl, es ist schlaff, reagiert nur wenig auf Schmerzreize.
11.30	182,0	
11.45		Das Tier versucht sich aufzusetzen.
12.00		Das Tier ist vollkommen munter, reagiert gut.
13.30	108,0	
15.30	98,0	

Es tritt also auch in der $MgSO_4$-Narkose die bekannte hyperglykaemische Wirkung der Narkotika auf. Die Wirkung der Calciuminjektion war prompt, aber wohl infolge der weiteren Resorption aus dem Mg-Depot nicht nachhaltend: das Tier sank rasch wieder in Narkose. Am Herzen ließ sich während des ganzen Versuchs nur eine geringe Frequenzsteigerung feststellen. Die von Schütz beschriebene Unterkühlung in der $MgSO_4$-Narkose kam deutlich zur Beobachtung.

Anhangsweise sollen einige orientierende Versuche mitgeteilt werden, die zum Teil gelegentlich anderer Untersuchungen an der Klinik ausgeführt worden sind. Es handelt sich um die Einwirkung des Tuberculins, des Thyroxins und des Syntharsans auf den Blutzucker und die Blutphosphate des Kaninchens.

Tuberculin.

Einem bis dahin nicht zu Versuchen benützten Kaninchen (Kan. 31) wurden nach mehrmaliger Untersuchung im Nüchternzustand steigende Mengen Alttuberculin Koch (Behringwerke), mit Ringerlösung verdünnt, subcutan injiziert. Das Tier erhielt in der Zeit vom 7. VI.—28. VI. 12,5 mg + 12,5 mg + 12,5 mg + 25 mg + 50 mg + 25 mg Tuberculin, also als Summe dieser hohen Dosen die außerordentliche Menge von 137,5 mg innerhalb 21 Tagen. Das Tier nahm in dieser Zeit von 2370 g auf 2430 g zu, der währenddessen häufig untersuchte Blutzucker zeigte keine die Norm über- oder unterschreitende Werte, ebensowenig die Phosphate. Das Tier bot auch keinerlei Erscheinungen nach den Injektionen.

Thyroxin.

Bei 2 Kaninchen, die seit dem 28. IV. täglich 0,5 mg Thyroxin (Roche) subcutan erhielten, boten die Blutzuckerwerte nichts Besonderes.

	Datum	Blutzucker	Phosphat	Gewicht
Kan. 17	28. IV.			2320 g
	19. VI.		3,69 mg %	1780 g
	10. VII.	94,0 mg %	3,90	1560 g
	17. VII.	87,0	7,50	1410 g
	27. VII.	88,0	— *	1385 g
Kan. 24	28. IV.			2675 g
	10. VII.	82,50	5,73	2030 g

* Entnahme bei dem stark heruntergekommenen Tier nicht mehr möglich.

Obwohl die Tiere einen schwer geschädigten Eindruck machten, das Tier 24 auch am 14. VII. zugrunde ging, zeigten sich keine hierher gehörenden Besonderheiten, außer dem Phosphatanstieg bei Kan. 17, der sich leider nicht weiter verfolgen ließ. Die Blutzuckerbefunde stehen im Einklang mit denen Adlers, der nach subcutaner Injektion von Thyroxin jeden Einfluß auf den Blutzucker vermißte.

Syntharsan (= Salvarsan). *

Die beiden Kaninchen 26 und 27 hatten vom 28. IV.—6. VII. rund 0,59 g, vom 6. VII.—17. VII. 0,39 g Syntharsan i. v. erhalten.

	Datum	Blutzucker	Phosphat	Gewicht
Kan. 26	28. IV.			1650 g
	6. VII.	99,0 mg %	6,22 mg %	2670 g
	17. VII.	101,5	5,14	2750 g
Kan. 27	28. IV.			2080 g
	6. VII.	93,0	6,58	2750 g
	17. VII.	102,5	6,14	2840 g

Auch hier also keinerlei pathologische Blutzucker- und Phosphatschwankungen trotz der großen Dosen, die die Tiere erhalten hatten.

DISKUSSION.

Von den untersuchten Salzen erhöhen also das Dikaliumphosphat und das Magnesiumchlorid, man darf wohl sagen in spezifischer Weise, den Blutzucker des Kaninchens; die Wirkung des Monokaliumphosphats ist in diesen Versuchen wechselnd, doch nie stark; das Magnesiumoxyd und das Magnesiumsulfat sind, peroral zugeführt, ohne Wirkung; das Magnesiumsulfat erhöht den Blutzucker, subcutan gegeben, in bestimmten Dosen und Konzentrationen. In allen Versuchen, mit Ausnahme derer, in denen Phosphat zugeführt worden ist, fällt das völlige Fehlen von Schwankungen des Phosphatspiegels auf, der immer nur das typische Absinken der Nüchternkurve zeigt, ein ganz anderes Verhalten als bei den durch Kohlehydratzufuhr bedingten Blutzuckerschwankungen.

* Für die Ueberlassung der Thyroxin- und Syntharsan-Tiere danke ich Herrn Dr. Merkelbach bestens.

Was den Wirkungsmechanismus der hyperglykaemisierenden Salze angeht, so dürfte es sich wohl nicht um einen Joneneffekt handeln, so daß z. B. das $K^{\cdot}$ oder das PO_4''' für die Wirkung verantwortlich zu machen ist. Dagegen spricht die verschiedene Wirkung von KH_2PO_4 und K_2HPO_4, dagegen spricht auch, daß weder KCl einerseits noch $(NH_4)_2PO_4$ andererseits eindeutige Hyperglykaemien verursacht. Ueber Magnesiumsalze konnte ich keine Angaben finden, doch scheint auch hier nicht das $Mg^{\cdot\cdot}$ maßgebend, sonst würde man nicht so große Dosen und Konzentrationen von $MgSO_4$ brauchen, um diesselbe Wirkung zu erzielen wie mit kleinen Mengen $MgCl_2$.

Für hochprozentige, intravenös angewandte Salzlösungen ist es nicht allzu schwer verständlich, daß solche osmotischen Kräfte die feine Regulation aus dem Gleichgewicht bringen, mag sie in der Leber oder im Stammhirn ihren Sitz haben. Für die Hyperglykaemie durch $MgSO_4$ in narkotisierenden Dosen ist der Weg über das Nervensystem sehr wahrscheinlich. Die leicht acidotische Wirkung des $MgCl_2$ kann für die durch dieses Salz erzeugte Hyperglykaemie nicht verantwortlich gemacht werden (etwa im Sinne des „Säurediabetes", Elias); denn das acidotisch mindestens ebenso wirksame $CaCl_2$ ist ohne eindeutige Wirkung auf den Blutzucker.

Man kann ganz allgemein annehmen, daß es sich überhaupt bei den Salzhyperglykaemien um zwei, allerdings nicht leicht zu trennende Wirkungen handelt: eine osmotisch-kolloidchemische, die nicht eine Funktion bestimmter Salze ist, sondern in deren Elektrolytnatur begründet liegt (cf. die erwähnte Theorie Lessers von der Entquellung der Leber und der dabei eintretenden Annäherung von Glykogen und diastatischem Ferment und die Bemerkung Thannhausers, der Einwirkungen auf den kolloidalen Zustand der Zelle für die Steigerung der Blutzuckerkonzentration nach der Infusion der verschiedensten Salzlösungen verantwortlich macht). Der Blutzucker ist eben nicht nur ein Maßstab für den Kohlehydratstoffwechsel im engeren Sinne, sondern offenbar auch ein Indikator für Vorgänge im Organismus, denen möglicherweise keine direkte Bedeutung für Auf- und Abbau des Glykogens in Leber und Muskulatur zukommt. Daneben handelt es sich aber um einen zweiten spezifisch gerade den Blutzucker erhöhenden Effekt, der nur wenigen Salzen in ausgesprochenem Maße eigen ist (K_2HPO_4, $MgCl_2$). Theoretisch sind diese beiden Faktoren leichter zu trennen als es im Experiment

möglich ist. Immerhin ließen sich wohl Versuchsanordnungen zur Klärung der Frage finden, etwa in der oben beim $MgSO_4$ nur angedeuteten Weise: Anwendung nieder-, hochprozentiger und isosmotischer Lösungen mit wechselnder Dosierung des Salzes. Die Uneinheitlichkeit der Angaben über die Salzwirkungen auf den Blutzucker mag zu einem großen Teil ihren Grund in diesem Ineinanderspielen zweier Mechanismen haben, die sich im gerade vorliegenden Versuch häufig nur schwer voneinander sondern lassen.

Ob es sich weiter um eine Beeinflussung des endokrinen Systems, der Leber oder des Nervensystems handelt, kann aus den beschriebenen Versuchen nicht abgeleitet werden. Wie kompliziert die Verhältnisse sind, geht z. B. daraus hervor, daß die Reaktion auf KH_2PO_4 bei grundsätzlich verschiedener Dauerkost keine besonderen Verschiedenheiten zeigte. Högler stellt in einer Arbeit über zentrale Blutzuckerregulation fest, daß ja sogar bei gleichen Glukosegaben bei denselben Kaninchen sehr verschiedene Reaktionen auftreten und die alimentäre Hyperglykaemie zu verschieden Zeiten sehr verschieden ausfällt. Vielleicht wären die Fragen der Salzglykaemie durch ähnliche Versuchsanordnungen wie die seinen zu klären: für die Rolle des Nervensystems durch Ausschaltung des Hirnstamms mittels Barbitursäurenarkose, durch Sympathicusblockade mit Ergotamin, Parasympathicusblockade mit Atropin und durch die zweckmäßige Verbindung solcher Eingriffe, weiter mit Sympathicotomie; die Rolle der Leber könnte sinngemäß durch pharmakologische oder operative Eingriffe erfaßt werden.

Herrn Professor Dr. Gigon für seine Anregung zu dieser Arbeit und für seine Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen ergebensten Dank auszusprechen ist mir eine angenehme Pflicht. Auch Herrn Dr. Noverraz danke ich gerne für manchen Rat bei der Durchführung der Versuche.

Literaturverzeichnis.

E. Adler: Im Handbuch d. norm. u. path. Physiologie, Bd. VI/1, S. 299, Berlin 1928.

E. Baráth: Calciumwirkung u. Blutzucker, Klin. Wochenschr. Jg. 3, 1619, 1924.

H. K. Barrenscheen, F. Doleschall u. L. Popper: Beiträge zum Problem des Blutzuckers. III. Mitt. Blutzucker- und Phosphorsäurekurve. Biochem. Zeitschr. 177, 39, 1926.

S. Binder: Veränderung d. Blutzuckerspiegels durch Zufuhr von Salzen, Inaug.-Diss. Basel 1934.

H. Elias: Ueber die Rolle der Säure im Kohlehydratstoffwechsel. Ueber Säurediabetes. Biochem. Zeitschr. 48, 120, 1913.

C. H. Fiske u. Y. Subbarow: The colorimetric determination of phosphorus. Journ. of biol. Chem. 66, 375, 1925.

A. Gigon: Die Kohlenhydrate d. Blutes und ihre Verarbeitung im Organismus. Ergebn. d. Phys. (Asher u. Spiro) Bd. XXIV, 196, 1925.

A. Gigon: Blut- u. Kohlenhydratstoffwechsel, Schweiz. Med. Wochenschr. Jg. 57, 1029, 1927.

H. C. Hagedorn u. B. N. Jensen: Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid. Biochem. Zeitschr. 135, 46, 1923; 137, 92, 1923.

Fr. Högler: Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation, Klin. Wochenschr. Jg. 11, 1839, 1932.

S. Jsaac u. R. Siegel: Physiol. und Path. d. intermed. Kohlehydratstoffwechsels im Hdbch. d. norm. u. path. Physiol., Bd. V, S. 549 ff., Berlin 1928.

J. Kopeliovitsch: Experiment. Untersuchungen über d. Einfluß versch. Stoffe auf d. Blutzucker. Inaug.-Diss. Basel 1929.

P. Rona u. K. Jwasaki: Beiträge zur Frage d. Glykolyse, VI. Mitt. Ueber die Verteilung des Phosphors im Blute. Biochem. Zeitschr. 174, 293, 1926.

E. Sterkin: Zur Frage nach d. Einfluß der $Ca^{\cdot\cdot}$ — und $K^{\cdot}$ — Jonen auf den Blutzuckerspiegel. Biochem. Zeitschr. 174, 1, 1926.

S. J. Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels u. d. Stoffwechselkrankheiten, München 1929.

H. Wantoch: Ueber d. Einfluß versch. Substanzen auf d. Zucker- und auf d. Ammoniakgehalt des Blutes. Inaug.-Diss. Basel 1929.